

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.06.25.	접수번호	20150110571
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제5호 희귀의약품		
신청인(회사명)	(유)한국비엠에스제약		
제품명	에보타즈정		
주성분명 (원료의약품등록번호)	아타자나비르황산염 코비시스타트이산화규소		
제조/수입 품목	수입의약품		
제형/함량	이 약 1정 (1,081.50mg) 중 아타자나비르황산염 341.70밀리그램(아타자나비르로서 300mg) 코비시스타트이산화규소 294.12밀리그램(코비시스타트로서 150mg)		
신청사항	효능효과	다른 항레트로바이러스제와 병용하여 성인의 HIV-1 감염치료	
	용법용량	<p>◎ 권장 용량</p> <p>이 약은 아타자나비르황산염으로서 아타자나비르 300 mg과 코비시스타트 150 mg을 함유한 고정 용량 복합제이다. 치료 경험이 없는 성인과 치료 경험이 있는 성인에서, 이 약의 권장 용량은 1일 1회 1정으로 식사와 함께 투여한다. 이 약은 다른 항레트로바이러스제와 함께 투여한다. [사용상의 주의사항-5. 상호작용 참고]</p> <p>H2 수용체 길항제 또는 프로톤-펌프 저해제와 병용 투여시, 각각의 복용시간을 따로할 필요가 있을 수 있다. [사용상의 주의사항-5. 상호작용 참고]</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2015.11.12.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	국외 (Bristol-Myers Squibb) <미국>		

	<ul style="list-style-type: none"> · EVOTAZ(Atazanavir and Cobicistat) tablets, '15.1.29. 허가 <영국> · EVOTAZ 300mg/150mg film-coated tablets, '15.7.13. 허가 		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 이윤숙, 최영주, 이선희
심사부서	중앙계약품과	심사담당자	(안유) 김미지, 김소희, 한의식 (기시) 하성진, 윤경은, 한의식
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	의약품 등의 안전에 관한 규칙 제4조제1항제6호(희귀의약품)

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

다른 항레트로바이러스제와 병용하여 성인의 HIV-1 감염치료

○ 용법·용량

◎ 권장 용량

이 약은 아타자나비르황산염으로서 아타자나비르 300 mg과 코비시스타트 150 mg을 함유한 고정 용량 복합제이다. 치료 경험이 없는 성인과 치료 경험이 있는 성인에서, 이 약의 권장 용량은 1일 1회 1정으로 식사와 함께 투여한다. 이 약은 다른 항레트로바이러스제와 함께 투여한다. [사용상의 주의사항-5. 상호작용 참고]

H2 수용체 길항제 또는 프로톤-펌프 저해제와 병용 투여시, 각 약의 복용시간을 따로 할 필요가 있을 수 있다. 치료경험이 있으면서 이 약을 복용하고 있는 환자에게 프로톤 펌프 저해제를 사용해서는 안된다. [사용상의 주의사항-5. 상호작용 참고]

사용제한 : 치료 경험이 있는 환자에 대한 이 약의 사용 시 처음 사용된 단백분해효소억제제 저항성 치환의 수를 고려해야 한다. [사용상의 주의사항-4. 일반적 주의 12) 저항/교차저항 참조]

◎ 이 약 사용 전 실험실적 검사

코비시스타트는 신장 사구체 기능에 영향을 미치지 않으면서 크레아티닌의 세뇨관 배설을 저해하여 크레아티닌 클리어런스 추정치를 감소시키므로, 이 약 투여 시작 전에 크레아티닌 클리어런스를 평가한다 [사용상의 주의사항-4. 일반적 주의 2) 참조]. 이 약을 테노포비르디소프록실푸마르산염과 병용시 베이스라인에서 크레아티닌 클리어런스, 뇨당 및 뇨단백을 평가한다. [사용상의 주의사항-4. 일반적 주의 3) 참조].

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 약물상호작용: 생명을 위협할 가능성이 있는 이상 반응, 중요한 약물 상호 작용, 또는 유효성 감소로 인하여 이 약과의 병용이 금지된 약물들에 대해서는 표 1을 참고 한다 (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참고). 약물상호작용이 확인되었거나 기타 잠재적인 중요 약물 상호작용에 대해서는 표 5를 참고한다.

2) 심장 전도 이상

아타자나비르는 일부 환자들에서 심전도의 PR 간격을 연장시킨다. 건강한 지원자 및 환자들에서, 방실(AV) 전도 비정상 증상은 없었고, 일반적으로 1도 방실차단에 한정되었다. 2도 방실차단 및 기타 전도 이상의 보고도 있었다. 심전도를 포함한 아타자나비르의 임상 시험에서, 아타자나비르를 투여한 환자의 6%(n=920)와 아타자나비르를 리토나비르와 병용 투여한 환자의 5% (n=118)에서 증상이 없는 1도 방실차단이 관찰되었다. 기존에 전도계 질환이 있는 환자(예. 명백한 1도 방실차단 또는 2도- 또는 3도 방실차단)에 대한 임상 경험이 제한적이므로, 이들 환자에 대하여 심전도 모니터링을 고려한다.

3) 당뇨병/고혈당

프로테아제 저해제 요법을 받는 HIV 감염 환자에 대한 시판 후 조사에서 새로 발현된 당뇨병, 기존 당뇨병의 악화, 고혈당이 보고되었다. 일부 환자들은 이러한 치료를 위해 인슐린 또는 경구 혈당강하제를 시작하거나 용량 조절을 해야 했다. 일부 증례에서, 당뇨병성 케톤산증이 발생하였다. 프로테아제 저해제 요법을 중단한 환자들에서, 고혈당이 일부 증례에서 지속되었다. 이러한 반응들은 실제 임상에서 자발적으로 보고되었으므로, 빈도 평가는 불가능하며, 프로테아제 저해제 요법과 이러한 이상 반응간 인과 관계를 확립하지 못하였다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이전에 이 약의 성분 중 하나에 임상적으로 유의한 과민 반응(예. 스티븐-존슨 증후군, 다형홍반 또는 독성 피부 발진)을 나타낸 환자 [4. 일반적 주의 1) 참고].

2) 청소율에 대해 CYP3A 또는 UGT1A1에 매우 의존적이며, 상호 작용하는 약물로 혈장 농도의 증가가 중대한 및/또는 생명을 위협하는 이상 반응을 나타낼 수 있는 약물과의 병용투여 (표 1 참고).

3) CYP3A를 강하게 유도하고, 이 약의 노출 감소 및 유효성 감소로 이어질 수 있는 약물과 병용 투여 (표 1 참고).

표 1: 이 약과 함께 사용하는 것이 금지된 약물

a 비경구 투여한 미다졸람에 대해서는 5. 상호작용, 표 5 를 참고한다.

약물 계열	이 약과 함께 사용이 금지된 계열에 속하는 약물	임상적 의견
Alpha 1-Adrenoreceptor 길항제	알푸조신	알푸조신 농도를 증가시킬 수 있으며, 이로 인해 저혈압을 일으킬 수 있음
협심증 치료제 (Antianginal)	라노라진	중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응을 일으킬 수 있음
항부정맥제 (Antiarrhythmics)	드로네다론	드로네다론 농도를 증가시킬 수 있음
항통풍약(antigout)	콜히친	중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응의 가능성으로 인해 신장 및/또는 간 손상 환자에게 금기
항마이코박테리아제 (Antimycobacterials)	리팜핀	리팜핀은 아타자나비르의 혈장 농도를 상당히 감소시켜 치료 효과 감소 및 내성 발현을 일으킬 수 있다.
항종양제(Antineoplastics)	이리노테칸	아타자나비르는 UGT1A1을 저해하며, 이리노테칸의 대사 및 상호작용을 하여 이리노테칸 독성을 증가시킬 수 있다.
항정신병제(Antipsychotic)	루라시돈	중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응의 가능성
벤조디아제핀	트리아졸람, 경구 투여 미다졸람 ^a	트리아졸람 및 경구 투여 미다졸람은 CYP3A4에 의해 광범위하게 대사된다. 트리아졸람 또는 경구 투여 미다졸람을 아타자나비르와 병용 투여할 경우, 이러한 벤조디아제핀계 약물의 농도를 상당히 증가시킬 수 있다. 진정 또는 호흡 억제 정도 또는 지속 기간 증가 등 중대한 및/또는 생명을 위협하는 사건을 나타낼 수도 있다.
맥각 유도제	디하이드로에르고 타민, 에르고타민, 메틸에르고노빈	말초 혈관 연축과 사지 및 기타 조직 허혈의 특징을 가진 급성 맥각 독성 등의 중대한 및 생명을 위협하는 사건의 가능성
GI 운동제	시사프라이드	심 부정맥 등의 중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응의 가능성
생약 제제	St. John' s wort	St. John' s wort를 함유한 제품과 예보타

	(<i>Hypericum perforatum</i>)	즈의 병용 투여는 치료 효과 감소 및 내성 발현을 일으킬 수 있다.
HMG-CoA 환원효소 억제 제	로바스타틴, 심바 스타틴	횡문근 용해를 포함한 근육병과 같은 중대한 반응의 가능성
신경이완제	피모자이드, 쿠에 티아핀	심장 부정맥 등의 중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응의 가능성
비-뉴클레오사이드 역전 사효소 저해제	네비라핀	네비라핀 은 아타자나비르 노출을 상당히 감소시켜, 치료 효과의 감소 및 내성 발현을 일으킬 수 있다. 네비라핀 노출 증가로 인한 네비라핀과 관련된 이상 반응의 잠재적 위험.
Phosphodiesterase-5 (PDE-5) 저해제	페 동맥 고혈압 치료를 위해 투여 한 실데나필 ^b , 아 바나필	실데나필과 관련된 이상반응의 가능성(시력 이상, 저혈압, 지속발기증 및 실신을 포함). 아바나필의 안전하고 효과적인 용량이 확립되어 있지 않기 때문에 아바나필과 병용하지 않는다.
프로테아제 저해제	인디나비르	아타자나비르와 인디나비르는 모두 간접적인(비결합) 고빌리루빈혈증과 관련이 있다.
항경련약물(antiepileptics) :	카바마제핀, 페니토인, 페노바비탈	CYP3A를 유도하는 항경련약물. 잠재적인 노출의 변화를 피하기 위해 대체 항경련약물 또는 항레트로바이러스 치료를 고려한다.

b 발기 부전에 대해 투여한 실데나필에 대해서는 5. 상호작용, 표 5 를 참고한다.

3. 이상 반응

- 심장 전도 비정상 [1. 경고, 2) 참고]
- 발진 [4. 일반적주의, 1) 참고]
- 혈청 크레아티닌에 대한 영향 [4. 일반적주의, 2) 참고]
- 테노포비르디소프록실푸마르산염과 함께 사용시 신 손상의 새로운 발현 또는 악화 [4. 일반적주의, 3) 참고]
- 신장 결석 및 담석증 [4. 일반적주의, 4) 참고]
- 간독성 [4. 일반적주의, 5) 참고]

- 고빌리루빈혈증 [4. 일반적주의, 8) 참고]

1) 성인에 대한 임상 시험

임상 시험은 다양한 조건에서 실시되므로, 한 약물의 임상 시험들에서 관찰되는 이상 반응 발생율은 다른 약물의 임상 시험에서의 발생율과 직접 비교할 수 없으며, 실제 관찰되는 발생율을 반영하지 못할 수도 있다.

단일 성분으로 병용 투여한 아타자나비르 및 코비시스타트의 안전성은 제 2상 시험인 시험 105 및 제 3상 시험인 시험 114에서 확립되었다. 통합 분석에서, 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 771 명의 HIV-1에 감염된 성인이 48주 이상 다음을 투여하였다:

- 아타자나비르를 코비시스타트 및 엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마르산염과 병용 투여 (N=394) 또는
- 아타자나비르를 리토나비르 및 엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마르산염과 병용 투여 (N=377).

아타자나비르를 코비시스타트와 병용 투여하는 군에서 시험 대상자의 >10%에서 보고된 가장 흔한 이상반응 (전체 등급)은 황달(13%), 공막 황달(15%), 및 구역(12%)이었다; 아타자나비르를 리토나비르와 병용한 군에서 가장 흔한 이상반응은 황달 (11%), 공막 황달(17%), 구역(11%), 및 설사(11%)였다.

중증도와 관계없이, 이상 반응으로 인해 시험약 투여를 중단한 시험 대상자의 비율은 아타자나비르를 코비시스타트와 병용한 군과 아타자나비르를 리토나비르와 병용한 군 모두 7%였다. 표 2는 통합 시험 105와 114에서 아타자나비르를 코비시스타트와 병용한 군에서 시험 대상자 2% 이상에서 발생한 이상 반응 빈도를 나타낸 것이다 (Grade 2-4).

표 2: 시험 105 및 114에서(48주 통합 분석) 아타자나비르를 코비시스타트와 병용한 군에서 HIV-1에 감염된 치료 경험이 없는 성인의 2% 이상에서 보고된 특정 이상반응^a (Grades 2-4)

	아타자나비르를 코비시스타트 및 엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마르산염과 병용 (n=394)	아타자나비르를 리토나비르 및 엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마르산염과 병용 (n=377)
황달	5%	3%
발진 ^b	5%	4%
공막 황달	3%	1%
구역	2%	2%

a 이상반응의 빈도는 시험약에 의한 Grades 2-4 이상반응에 근거한다.

b 발진은 알러지성 피부염, 약물 과민반응, 전신 가려움증, 호산성 농포성 모낭염, 발진, 전신 발진, 반점성 발진, 반구진 발진, 홍역상 발진, 구진성 발진, 두드러기를 포함한다.

신장결석증: 신장결석증은 아타자나비르를 투여한 환자들에게서 이전에 확인되었다 [4. 일반적 주의 4) 참고]. 시험 105 및 114의 48주까지의 통합 분석에서, 아타자나비르를 코비시스타트와 병용 투여한 8명이(2%) 신장 결석증을 나타낸 반면, 아타자나비르를 리토나비르와 병용한 군에서는 이러한 이상 반응을 나타낸 시험 대상자는 없었다.

아타자나비르를 코비시스타트와 병용한 군에서 신장 결석증 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 24주였다. 이들 이상 반응에서 그 원인은 확실히 확인할 수 없었으나, 신석증의 대부분은 중대하지 않았고, 시험약을 중단한 자는 없었다.

흔하지 않은 이상반응

아타자나비르를 코비시스타트 및 엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마르산염과 병용 투여한 시험 대상자의 2% 미만에서 발생한 중등도 이상(Grade 2 이상)의 특정 이상반응의 목록은 아래와 같다. 이러한 이상반응들은 잠재적 인과 관계에 대한 시험자 평가로 포함되었으며, 중대한 것으로 간주되거나, 아타자나비르를 코비시스타트와 병용 투여한 시험 대상자 >1명에서 보고되고, 아타자나비르를 리토나비르와 병용 투여한 군에 비해 더 높은 빈도로 보고되어 이 목록에 포함되었다.

- 위장관 이상반응: 설사, 구토, 상복부 통증
- 전신 이상 및 투여 부위 이상: 피로
- 근골격계 및 결합 조직 이상: 횡문근융해
- 신경계 이상: 두통
- 정신계 이상: 우울, 비정상적 꿈, 불면증
- 신장 및 비뇨계 이상: 신장병, Fanconi 증후군

실험실적 이상

시험 105와 114에서 아타자나비르를 코비시스타트와 병용한 군에서 시험 대상자의 2% 이상에서 발생한 실험실적 이상반응(Grade 3-4)의 빈도를 표 3에 제시하였다.

표 3: 시험 105와 114에서 아타자나비르를 코비시스타트와 병용 투여한 군에서 HIV-1에 감염된 치료 경험이 없는 성인의 2% 이상에서 보고된 실험실 비정상(48주 통합 분석)

a 혈청 아밀라제가 정상범위 상한의 >1.5배인 시험 대상자들에 대해, 리파제 검사도 실시하

실험실 파라미터 비정상	48주 아타자나비르를 코비시스타트 및 엠트리시타빈/테노포비르디소 프록실푸마르산염과 병용 (n=394)	48주 아타자나비르를 리토나비르 및 엠트리시타빈/테노포비르디소 프록실푸마르산염과 병용 (n=377)
	총 빌리루빈(>2.5 x ULN)	65%
크레아티닌 키나제 (≥10.0 x ULN)	5%	6%
혈청 아밀라제 ^a (>2.0 x ULN)	4%	2%
ALT (>5.0 x ULN)	3%	2%
AST (>5.0 x ULN)	3%	2%
GGT (>5.0 x ULN)	2%	1%
요당 (당뇨 ≥ 1000 mg/dL)	3%	1%
요잠혈 (혈뇨)>75 RBC/HPF)	3%	2%

였다. 아타자나비르를 코비시스타트와 병용 투여한 군(N=44) 및 아타자나비르를 리토나비르와 병용 투여한 군(N=34)에서 발생한 리파제 상승(Grade 3-4)의 빈도는 각각 9%와 6%였다.

혈청 크레아티닌 상승: 코비시스타트는 이 약의 한 성분으로, 실제 신장 사구체 기능에 영향을 미치지 않으면서 크레아티닌의 세뇨관 배설의 지해로 인해 평가된 크레아티닌 클리어런스를 감소시키고, 혈청 크레아티닌을 증가시키는 것으로 나타났다. 시험 105 및 114에서, 혈청 크레아티닌 상승 및 평가된 크레아티닌 클리어런스 감소는 아타자나비르를 코비시스타트와 병용한 군에서 치료 초기에 발생하였고, 그 이후 안정화되었다. 48주간 투여 후 Cockcroft-Gault 법으로 평가한 사구체 여과율(eGFR)의 평균 (± SD) 변화는 아타자나비르를 코비시스타트와 병용한 군에서 -13.4 ± 15.2 mL/min였고, 아타자나비르를 리토나비르와 병용한 군에서 -9.1 ± 14.7 mL/min였다.

혈청 지질

총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 및 중성지방의 베이스라인으로부터의 변화를 표 4에 나타내었다. 두 군 모두, 혈청 지질에 대한 평균값은 각 실험실 검사에 대한 정상 범위에 속하였다. 이러한 변화의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.

표 4: 시험 105와 114에서(48주 통합 분석) 아타자나비르를 코비시스타트 및 엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마르산염과 병용하거나, 아타자나비르를 리토나비르 및 엠트리시타

	아타자나비르를 코비시스타트 및 엠트리시타빈/테노포비르디소프 록실푸마르산염과 병용		아타자나비르를 리토나비르 및 엠트리시타빈/테노포비르디소프록 실푸마르산염과 병용	
	베이스라인 mg/dL	48주에 베이스라인으로 부터의 변화 ^a	베이스라인 mg/dL	48주에 베이스라인으로 부터의 변화 ^a
총 콜레스테롤(공복)	164 [N=307]	+4 [N=307]	165 [N=299]	+8 [N=299]
HDL 콜레스테롤(공복)	44 [N=306]	+3 [N=306]	43 [N=299]	+3 [N=299]
LDL 콜레스테롤(공복)	102 [N=307]	+5 [N=307]	103 [N=300]	+7 [N=300]
중성지방(공복)	128 [N=307]	+15 [N=307]	131 [N=299]	+29 [N=299]

빈/테노포비르디소프록실푸마르산염과 병용한 HIV-1에 감염된 치료 경험이 없는 성인에서 보고된 지질 수치, 베이스라인으로부터의 평균 변화

a 베이스라인으로부터의 변화는 베이스라인과 48주 수치가 모두 있는 환자에서 베이스라인으로부터의 환자 내 변화 평균이며, HMG-CoA reductase 저해제 약물을 투여하고 있는 시험 대상자는 제외한다.

4. 일반적 주의

1) 발진

스티븐-존슨 증후군, 다형 홍반 및 약물 발진, 호산구 증가증 및 전신 증상(drug rash, eosinophilia and systemic symptoms [DRESS]) 증후군을 포함한 독성 피부 발진의 증례들이 아타자나비르를 투여한 환자들에게서 보고되었다. 중증의 발진이 나타나는 경우 이 약을 중단해야 한다.

경도 내지 중등도의 반점구진성 피부 발진도 아타자나비르 임상 시험에서 보고되었다. 이러한 반응들의 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 7.3주였고, 지속 기간 중앙값은 1.4주였으며, 일반적으로 투여 중단으로 이어지지 않았다.

2) 혈청 크레아티닌에 대한 영향

코비시스타트는 실제 신장 사구체 기능에 영향을 미치지 않으면서 크레아티닌의 세뇨관 분

비를 저해하여, 크레아티닌 클리어런스 추정치를 감소시킨다. 이 약을 시작하는 환자, 특히 크레아티닌 클리어런스 추정치로 모니터링을 해야 하는 질병이 있거나, 이러한 약물을 투여하는 환자들에 대해서는 크레아티닌 클리어런스 추정치의 변화를 해석할 때, 이러한 영향을 고려해야 한다.

이 약으로 치료를 시작하기 전, 크레아티닌 클리어런스 추정치를 확인해야 한다. 신 손상된 코비시스타트 투여 환자에서 용량 조절을 필요로 하는 약물에 대한 권장 용법은 없다. 신 손상 환자에 대해서는 용량 조절이 요구되지 않는 다른 약물의 사용을 고려한다. 코비시스타트는 신장 사구체 기능에 미치는 영향이 없이 혈청 크레아티닌의 중등도 상승 및 크레아티닌 클리어런스 추정치의 중등도 감소를 일으킬 수 있지만, 혈청 크레아티닌이 베이스라인에 비해 0.4 mg/dL을 초과하여 증가한 것으로 확인된 환자들은 신장 안전성에 대하여 면밀하게 모니터링 되어야 한다.

3) 테노포비르디소프록실푸마르산염과 사용시 새로 발현되거나 악화되는 신 손상

코비시스타트를 테노포비르디소프록실푸마르산염을 포함한 항레트로바이러스 요법에 사용하였을 때, 급성 신 부전 및 판코니(Fanconi) 증후군 증례를 포함한 신 손상이 보고되었다. 따라서, 크레아티닌 클리어런스 추정치가 70 mL/min 미만인 환자들에게 이 약과 테노포비르 DF의 병용 투여는 권장되지 않는다.

- 이 약을 테노포비르디소프록실푸마르산염과 병용시 베이스라인에서 요당 및 뇨단백을 확인하고, 투여 기간 동안, 크레아티닌 클리어런스 평가, 요당 및 뇨단백의 일상적인 모니터링을 실시한다.
- 신 손상 위험이 있는 환자에 대하여 혈청 인을 측정한다.
- 신 독성제를 병용하거나 최근에 사용하였을 때, 이 약과 테노포비르디소프록실푸마르산염의 병용 투여는 권장되지 않는다.

48주간의 임상 시험에서(N=771), 코비시스타트 및 테노포비르디소프록실푸마르산염과 병용으로 아타자나비르를 투여한 6명(1.5%)이 신장 이상반응으로 시험약을 중단하였고, 이들 중 5명은 근위 세뇨관병증에 해당하는 실험실 소견을 나타내었다. 이 5명 중 베이스라인에 신 손상을 나타낸 자는 없었다(예, 크레아티닌 클리어런스 추정치가 <70 mL/min). 근위 세뇨관병증의 증거가 있는 이들 5명에서의 실험실 소견은 아타자나비르 및 테노포비르디소프록실푸마르산염과 병용한 코비시스타트 중단시 개선되었으나 모든 시험 대상자에서 완전하게 회복되지는 않았다. 어떤 시험 대상자에서도 신대체요법은 필요하지 않았다.

4) 신장결석 및 담석증

아타자나비르 요법을 받고 있는 HIV 감염 환자에 대한 시판 후 조사에서 신장결석 및/또는

담석증의 증례가 보고되었다. 일부 환자들은 추가 관리를 위해 입원해야 했고, 일부는 합병증이 있었다. 이러한 이상반응들은 실제 임상에서 자발적으로 보고되었으며, 빈도 평가는 불가능하다. 신장결석 및/또는 담석증의 징후나 증상이 발생하면, 일시적인 치료 중단 또는 영구 중단을 고려할 수 있다.

5) 간 독성

B형 또는 C형 간염 바이러스 감염 또는 명백한 트랜스아미나제 상승을 나타내는 환자들은 추가적인 트랜스아미나제 상승 또는 간 대상부전을 나타낼 위험이 증가할 수 있다. 이러한 환자들에 대해서는 이 약의 투여를 시작하기 전 및 투여 기간 중, 간 실험실 검사를 실시해야 한다.

6) 약물 상호작용으로 인한 중대한 이상반응 또는 바이러스학적 반응 감소의 위험

CYP3A 저해제인 이 약 투여시작 시, CYP3A에 의해 대사되는 약물을 투여받고 있는 환자, 또는 이미 이 약을 투여받는 환자에 있어서 CYP3A에 의해 대사되는 약물의 투여를 시작할 경우 CYP3A에 의해 대사되는 약물의 혈장 농도가 증가할 수 있다.

CYP3A를 억제 또는 유도하는 약의 투여 시작 시, 이 약의 농도가 각각 증가 또는 감소할 수 있다. 이러한 상호작용은 다음을 유발할 수 있다.

- 병용 약제의 노출 증가로 인하여 잠재적으로 심각하고, 생명을 위협하는, 또는 치명적인 반응을 초래할 수 있는 임상적으로 유의한 이상반응
- 이 약의 노출 증가로 인한 임상적으로 유의한 이상반응
- 이 약의 치료적 효과의 소실 및 내성 발현의 가능성

이러한 가능한 그리고 알려진 유의한 약물 상호작용을 예방 또는 관리하기 위한 단계로, 투여 권장을 포함[5. 상호작용 참조]하여 표 5를 참조한다. 이 약의 요법 시작 전과 투여 중 약물 상호작용의 가능성을 고려하고, 이 약의 요법 중 병용 약제를 검토하며, 병용 약제와 관련된 이상반응을 모니터링 해야 한다. [‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것’ 및 ‘5. 상호작용’ 참조]

병용 약제와 함께 사용할 때, 이 약은 아타자나비르를 리토나비르와 병용하였을 때 관찰되거나 예상되는 것과 다른 약물 상호작용을 나타낼 수 있다. 약물상호작용의 복잡한 또는 알려지지 않은 기전으로 인해 아타자나비르와 리토나비르의 병용 투여시 약물상호작용을 이 약의 상호작용에 적용하기는 어렵다. [‘5. 상호작용’ 참조]

7) 권장되지 않는 항레트로바이러스 요법

이 약은 적절한 노출에 도달하기 위해 CYP3A 저해를 요하는 기타 항레트로바이러스제(예, 기타 HIV 프로테아제 저해제 또는 엘비테그라비르)와 병용하여 사용하는 것이 권장되지 않는다. 왜냐하면, 이러한 병용 요법에 대한 권장 용법은 확립되지 않았고, 병용 투여로 항레트로바이러스제의 혈장 농도를 감소시켜 치료 효과의 감소 및 내성의 발현으로 이어질 수 있기 때문이다. 이 약은 이 약의 각 성분들 (아타자나비르 또는 코비시스타트)을 포함한 제품과 병용하는 것이 권장되지 않는다.

이 약은 CYP3A에 대한 코비시스타트 및 리토나비르의 유사한 작용으로 인해, 리토나비르를 함유한 제품 또는 리토나비르와의 병용이 권장되지 않는다.

기타 항레트로바이러스제와 병용하는 것에 대한 추가 권장사항은 '5. 상호작용' 을 참고한다.

8) 고빌리루빈혈증

아타자나비르를 투여한 대부분의 환자들은 별다른 증상 없이 UDP-glucuronosyltransferase (UGT)의 저해와 관련된 간접(비결합) 빌리루빈의 상승을 경험한다. 이러한 고빌리루빈혈증은 아타자나비르의 중단시 가역적이다. 고빌리루빈혈증과 함께 나타나는 간트랜스아미나제 상승은 다른 병인에 대해 평가되어야 한다. 총 빌리루빈이 정상범위 상한(ULN)의 5배를 초과하는 지속적 상승을 나타내는 환자에 대한 장기간의 안전성 자료는 없다. 빌리루빈 상승과 관련된 황달 또는 공막 황달로 인해 환자에게 미용상의 문제를 나타내는 경우, 이 약에 대한 대체 항레트로바이러스 요법을 고려할 수 있다.

9) 면역 재구성 증후군(Immune Reconstitution Syndrome)

이 약의 한 성분인 아타자나비르를 포함한 복합 항레트로바이러스 요법을 받은 환자들에게서 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 복합 항레트로바이러스 치료의 초기에, 면역계가 반응하는 환자들은 무통성 또는 잔류 기회 감염에 대한 면역 반응을 나타낼 수 있으며 (Mycobacterium avium 감염, 거대세포바이러스, Pneumocystis jirovecii 폐렴, 또는 결핵 등), 이로 인해 추가적인 평가와 치료를 필요로 할 수 있다.

자가 면역 이상(그레이브스 병, 다발성근염 및 Guillain-Barré 증후군 등)도 면역 재구성의 조건에서 발생하는 것으로 보고되었다; 하지만, 발현까지 걸리는 시간은 보다 다양하며, 치료 시작 후 수개월 후에 발생할 수 있다.

10) 지방 재분포

항레트로바이러스 요법을 받는 환자들에서 중심성 비만, 후경부 지방 비대(buffalo hump), 말초성 소모, 안면 소모, 유방 확대, 및 "쿠싱양상태" 를 포함하여 체지방의 재분포/축적이

관찰되었다. 이러한 반응의 기전 및 장기간 결과는 현재 알려지지 않았다. 인과적 관계도 확립되지 않았다.

11) 혈우병

프로테아제 저해제를 투여한 혈우병 type A 및 B 환자에서 자발적 피부 혈종 및 관절혈종을 포함한 출혈 증가의 보고가 있었다. 일부 환자들에서, 추가 인자 VIII가 제공되었다. 보고된 증례의 절반 이상에서 프로테아제 저해제 투여를 계속하거나 다시 시작하였다. 프로테아제 저해제 요법과 이들 이상 반응 간 인과적 관련성은 확립되지 않았다.

12) 저항/교차저항

단백분해효소 억제제 간에 여러 가지 교차저항이 관찰되었다. 이 약에 대한 저항으로 인하여 다른 단백질분해효소 억제제를 계속 사용하는 것을 배제할 수는 없다.

코비시스타트는 항바이러스 활성이 없으므로 이 약에 대한 저항성은 주성분인 아타자나비르에 기인한다. 아타자나비르 저항성 관련 정보는 다음과 같다.

세포배양 : 아타자나비르 또는 리토나비르와 병용한 아타자나비르를 투여한 시험대상자로부터 얻어진, 아타자나비르에 대한 감수성이 감소된 HIV-1 분리물(isolate)이 세포 배양에 선택되었다. 3개의 다른 바이러스 균주로부터 아타자나비르에 93~ 183배 감소된 감수성을 보이는 HIV-1 분리물이 선택되어 5개월까지 배양되었다. 아타자나비르의 저항성에 기여한 HIV-1 바이러스의 치환은 I50L, N88S, I84V, A71V 및 M46I를 포함하였다. 약물 선택에 따른 프로테아제 절단 부위에서의 변화도 관찰되었다. 다른 주요 단백질분해효소 억제제 치환은 없으나 I50L 치환을 포함하는 재조합 바이러스는 성장 장애가 있었고, 다른 단백질분해효소 억제제(암프레나비르, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르 및 사퀴나비르)에 대해 증가된 감수성을 나타냈다. I50L 및 I50V 치환은 아타자나비르 및 암프레나비르에 각각 선택적인 저항성을 나타내었고, 교차 저항성을 나타내지 않았다.

베이스라인 유전자형/표현형 및 바이러스학적 결과 분석 : 베이스라인의 바이러스의 유전자형 및/또는 표현형 분석은 아타자나비르/리토나비르 치료의 개시 전에 아타자나비르의 민감성을 결정하는데 도움이 될 수 있다. AI424-045 시험에서 48주차에 바이러스학적 반응과 초기 단백질분해효소 억제제 저항-관련 치환 유형 사이의 관계가 아타자나비르/리토나비르를 1일 1회 또는 로피나비르/리토나비르를 1일 2회 투여 받은 항레트로바이러스-치료 경험이 있는 환자의 초기 HIV-1 분리물에서 관찰되었고, 이를 표5.에 나타내었다. 전반적으로, 베이스라인의 단백질분해효소 억제제 치환 수 및 유형이 치료경험이 있는 환자의 반응률에 영향을

미쳤다. 아타자나비르/리토나비르 군에서, 시험대상자는 36, 71, 77, 82 또는 90 위치의 치환을 포함하여 3개 또는 그 이상의 베이스라인 단백분해효소 억제제 치환이 있을 경우, 이러한 치환 중 1개를 포함하여 1개~2개의 단백분해효소 억제제 치환을 가지고 있는 시험대상자와 비교하여 낮은 반응을 나타내었다.

표 5. 시험 AI424-045에서, 항레트로바이러스 치료 경험이 있는 시험대상자에 대하여 베이스라인의 단백분해효소 억제제 치환의 수 및 유형에 따른 HIV RNA 의 반응

베이스라인의 단백분해효소억제제 치환의 수 및 유형 ^a	바이러스학적 반응 = HIV RNA <400 copies/mL ^b	
	아타자나비르/리토나비르 (n=110)	로피나비르/리토나비르 (n=113)
베이스라인 단백분해효소 억제제 치환의 수 ^a		
전체 치료된 시험대상자	58%(64/110)	59% (67/113)
0-2 단백분해효소 억제제 치환	75% (50/67)	75% (50/67)
3-4 단백분해효소 억제제 치환	41% (14/34)	43% (12/28)
5 이상 단백분해효소 억제제 치환	0% (0/9)	28% (5/18)

- a. D30, V32, M36, M46, I47, G48, I50, I54, A71, G73, V77, V82, I84, N88, L90 에 변화를 포함하는 베이스라인 치환
 b. 하위 분석군이 적기 때문에 결과 해석에 유의할 것
 c. V32I, I47V, G48V, I50V, F53L PI 치환에 대한 자료가 충분하지 않음 (n<3)

교차저항 : 단백분해효소 억제제 간에 교차저항이 관찰되었다. 단백분해효소 억제제 투여 경험이 있는 시험대상자에 대한 임상시험에서 아타자나비르 시험대상자로부터 얻어진 분리물의 베이스라인 표현형 및 유전형 분석에서 다양한 단백효소 억제제에 교차저항이 있는 분리물은 아타자나비르에 교차 저항이 있었다. I84V 또는 G48V를 포함한 치환을 갖는 분리물의 90% 이상이 아타자나비르에 저항성이 있었다. L90M, G73S/T/C, A71V/T, I54V, M46I/L 또는 V82 변화를 포함한 분리물의 60% 이상에서 아타자나비르에 저항성을 보였으며, 다른 변화들과 더불어 D30N 치환을 포함하는 분리물의 38%가 아타자나비르에 저항성이 있었다. 아타자나비르에 저항성이 있는 분리물은 또한 다른 단백분해효소 억제제에 저항성이 있었는데 90% 이상이 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르 및 사퀴나비르에 저항성이 있었고, 80%에서 암프레나비르에 저항성이 있었다. 치료 경험이 있는 시험대상자에서, 단백분해효소 억제제 저항과 관련된 기타 치환 이외에 I50L 발현된 단백분해효소 저항-관련 바이러스 분리물도 다른 단백분해효소 억제제에 교차저항이 있었다.

아타자나비르 300mg과 코비시스타트 150mg 병용투여 임상시험(114 study) : 48주간 아타자나비르와 코비시스타트를 병용투여후 치료 실패한 시험대상자 분석에서, 초기 및 치료 실패 분리물에 대한 평가 가능한 유전형 자료는 시험군(아타자나비르와 코비시스타트 병용) 12명의 바이러스학적 실패 중 11명에게서 얻을 수 있었다(3%, 11/344명). 11명의 시험대상자 중, 2명은 엠트리시타빈 관련된 저항성 치환인 M184가 관찰되었다. 테노포비르-관련 저항성 치환인 K65R 또는 단백분해효소 억제제와 관련된 베이스라인 저항성 치환이 관찰된 시험대상자는 없었다. 대조군(아타자나비르와 리토나비르 병용)에서, 12명의 바이러스학적 실패(3%, 12/348명) 시험대상자 모두에게서 평가가능한 유전형 자료를 얻었고, 투여 요법의 어느 성분에도 저항성을 보인 시험대상자는 없었다.

5. 상호작용

1) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

아타자나비르는 CYP3A 및 UGT1A1의 저해제이며, CYP2C8의 약한 저해제이다. 코비시스타트는 CYP3A 및 CYP2D6의 저해제이다. 코비시스타트가 저해하는 수송체는 P-glycoprotein (P-gp), BCRP, OATP1B1 및 OATP1B3을 포함한다.

클리어런스를 위해 CYP3A에 매우 의존적이며, 혈장 농도 상승이 중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응과 관련이 있는 약물과 이 약을 병용 투여하는 것은 금기이다 [‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것’ 참조]. 표 5에 제시된 바와 같이, CYP3A, UGT1A1 및/또는 CYP2D6에 의해 주로 대사되는 약물 또는 P-gp, BCRP, OATP1B1 및/또는 OATP1B3의 기질인 약물과 이 약을 병용 투여할 경우, 다른 약물의 혈장 농도를 증가시킴으로써 그 치료적 효과 및 이상 반응을 증가시키거나 연장시킬 수 있어, 용량 조절 및/또는 추가 모니터링을 필요로 할 수 있다. 좁은 치료역을 가진, 클리어런스를 위해 CYP2C8에 매우 의존적인 약물(예. 파클리탁셀, 레파글리나이드)과 병용 투여시 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

2) 다른 약물이 이 약에 영향을 미칠 가능성

아타자나비르 및 코비시스타트는 CYP3A4 기질이다; 따라서, CYP3A4를 유도하는 약물들은 아타자나비르 및 코비시스타트 혈장 농도를 감소시키고, 이 약의 치료 효과를 감소시켜 아타자나비르에 대한 내성을 발현시킬 수 있다 (표 5 참고). 코비시스타트는 CYP2D6에 의해 서도 약간 대사된다.

이 약을 CYP3A4를 저해하는 다른 약물과 병용 투여하는 경우 코비시스타트 및 아타자나비르의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다 (표 5 참고).

아타자나비르의 용해도는 pH가 증가함에 따라 감소한다. 프로톤 펌프 저해제, 제산제, 완충

약물 또는 H2 수용체 길항제를 이 약과 함께 투여할 경우, 아타자나비르의 혈장 농도가 예상된다.

3) 확립된 및 기타 잠재적으로 유의한 약물 상호작용

이 약에 대한 약물 상호작용 시험은 실시되지 않았다. 약물 상호작용 시험은 코비시스타트를 데시프라민, 디곡신, 또는 에파비렌즈와 병용하거나, 코비시스타트를 엘비테그라비르와 병용하면서, 로수바스타틴 및 리파부틴을 포함한 다른 약물과 함께 투여하여 실시되었다.

표 5는 이 약 성분과의 상호작용 결과로 권장 용법을 제시한 것이다. 이러한 권고는 코비시스타트, 아타자나비르, 또는 아타자나비르를 리토나비르와 병용 투여한 시험에서 관찰된 약물상호작용 또는 이 약의 증대한 이상반응 또는 치료 효과 감소 가능성 및 예상되는 상호작용의 크기에 근거한 예측된 약물상호작용을 기준으로 하였다.

표 5: 확립된 상호작용 및 기타 잠재적으로 유의한 약물상호작용: 용량 또는 용법의 변경은 약물 상호작용 시험^a 또는 예상되는 상호작용에 근거하여 권장될 수 있다.

이 약이나		임상적 설명
병용약물분류: 특정약물	병용약물의 농도에 미치는 영향	
<i>HIV 항바이러스제: 뉴클레오사이드 및 뉴클레오타이드 역전사효소 억제제 (NRTIs and NtRTIs)</i>		
디다노신 완충제 장용 (EC) 캡슐	↓아타자나비르 ↓디다노신	디다노신 완충 정제와 이 약을 병용 투여했을 때 아타자나비르에 대한 노출이 현저하게 감소하였다. 이 약은 디다노신 완충제형 투여 전 2시간 또는 투여 후 1시간에 음식과 함께 투여하는 것이 권장된다. 디다노신 장용제와 이 약을 음식과 함께 투여한 경우 디다노신 노출이 감소하였다. 그러므로, 이 약과 디다노신 장용제는 다른 시간 대에 투여해야 한다.
테노포비르 프로픽실 염	디소 ↓아타자나비르 ↑테노포비르	이 약과 테노포비르를 투여받는 환자는 반드시 테노포비르 관련 이상반응에 대해 면밀한 관찰을 해야 한다.
<i>HIV 항바이러스제: 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 (NNRTIs)</i>		
에파비렌즈	↓아타자나비르 ↓코비시스타트	이 약을 에파비렌즈와 병용하는 것은 아타자나비르의 치료효과 감소와 내성 발현을 일으킬 수 있기 때문에

↔에파비렌즈	권장되지 않는다.	
에트라비린	↓아타자나비르 ↓코비시스타트	이 약을 에트라비린과 병용하는 것은 아타자나비르의 치료효과 감소와 내성 발현을 일으킬 수 있기 때문에 권장되지 않는다.
<i>HIV 항바이러스제: CCR5 길항제</i>		
마라비록	↑마라비록	이 약을 마라비록과 병용하는 경우, 환자는 마라비록 150mg을 1일 2회 투여 받아야 한다.
<i>HIV 항바이러스제: 프로테아제 저해제</i>		
리토나비르 리토나비르-함유 제제	혹은 ↓아타자나비르 리토나비르-함유	이 약을 리토나비르 혹은 리토나비르-함유 제제와 병용하는 것은 코비시스타트와 리토나비르가 CYP3A에 미치는 유사한 영향 때문에 권장되지 않는다.
<i>HCV 항바이러스제: 프로테아제 저해제</i>		
보세프레비르 텔라프레비르 시메프레비르	아타자나비르: 영향이 알려져 있지 않음	알려진 약물 상호작용 자료가 없음. 이 약을 보세프레비르, 텔라프레비르 혹은 시메프레비르와 병용하는 것이 권장되지 않는다.
	보세프레비르: 영 향이 알려져 있지 않음	
	텔라프레비르: 영 향이 알려져 있지 않음	
	↑시메프레비르	
다른 제제		
제산제 (아래의 H2 수용체 길항제 및 프로톤-펌프 저해제도 참고)	↓아타자나비르	병용 투여하는 경우, 적어도 두 시간의 간격을 두고 투여해야 한다.
항부정맥제: 아미오다론, 퀴니딘 리도케인(전신), 디소피라미드, 플레카이니드	↑항부정맥제	이 약과 병용투여는 중증 및 치명적인 이상반응을 일으킬 가능성이 있으며 연구되지는 않았다. 이 약과 병용하여 투여할 경우, 주의를 기울이고, 이들 약물의 농도를 관찰하는 것이 바람직하다.

<p>맥실레틴, 프로파페논</p>	<p>↑ 디곡신</p>	<p>이 약을 디곡신과 병용하여 투여할 경우, 디곡신의 용량을 적정하고 농도를 관찰하는 것이 바람직하다.</p>
<p>항균제 (마크로라이드 또는 케토라이드 항생제) 클래리스로마이신 에리스로마이신 테리트로마이신</p>	<p>↑ 아타자나비르 ↑ 코비시스타트 ↑ 클래리스로마이신 신 ↑ 에리스로마이신 ↑ 테리트로마이신</p>	<p>다른 항생제 사용을 고려한다.</p>
<p>항암제: (예, 다사티닙, 닐로티닙, 빈블라스틴, 빈크리스틴)</p>	<p>↑ 항암제</p>	<p>이 약과 병용투여 하는 경우 다사티닙 혹은 닐로티닙의 용량 감소나 투여 간격 조절을 고려해야 할 수 있다. 용량 지침에 대해서는 다사티닙과 닐로티닙의 전체 처방 정보를 참고한다. 빈크리스틴과 빈블라시틴에 대해서는 혈액학적 또는 소화기계 부작용을 관찰한다.</p>
<p>항응고제: 아픽사반, 리바룩사반 다비가트란 에텍실레이트 와파린</p>	<p>↑ 아픽사반 ↑ 리바룩사반 ↑ 다비가트란 와파린: 영향이 알려지지 않음</p>	<p>이 약과 아픽사반 혹은 리바룩사반을 병용하는 것은 권장되지 않는다. 특정 적응증의 신장에 집단에서 이 약과 다비가트란 에텍실레이트를 병용하는 것은 권장되지 않는다. P-gp 저해제와 병용하였을 경우 다비가트란 에텍실레이트의 용량 지침에 대해서는 다비가트란의 처방 정보를 참고한다. 와파린과 병용 투여할 경우 국제 정상화 비율 (INR) 을 관찰한다.</p>
<p>CYP3A로 대사되는 항경련약물 (예, 클로나제팜, 카바마제핀) 다른 항경련약물 (예, 라모트리진)</p>	<p>↑ 클로나제팜 ↑ 카바마제핀 라모트리진: 영향이 알려지지 않음</p>	<p>이 약과 병용하는 경우 항경련약물 임상 관찰이 권장된다. 이 약과 병용하는 경우 라모트리진 농도의 관찰이 권장된다.</p>

<p>항우울제: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) (예, 파록세틴) 삼환계 항우울제 (TCAs) (예, 아미트립틸린, 데시프라민, 이미프라민, 노르트립틸린) 다른 항우울제 (예, 트라조돈)</p>	<p>SSRIs: 영향이 알려지지 않음 ↑ TCAs ↑ 트라조돈</p>	<p>SSRIs, TCAs 또는 트라조돈과 병용하는 경우, 항우울제의 적절한 효과를 얻기 위해 초회 혹은 유지 용량을 가능한 최소 용량으로부터 사용하여 주의 깊게 적정하고, 항우울제의 반응을 관찰하는 것이 권장된다.</p>
<p>항균제: 케토코나졸, 이트라코나졸 보리코나졸</p>	<p>↑ 아타자나비르 ↑ 코비시스타트 ↑ 케토코나졸 ↑ 이트라코나졸 보리코나졸: 영향 알려지지 않음</p>	<p>이 약을 케토코나졸 또는 이트라코나졸과 병용투여 하는 경우 특별한 용량 권장 사항이 알려지지 않는다. 보리코나졸 사용의 이득/위험에 대한 평가를 통해 정이 알려지지 않는 한 보리코나졸과의 병용은 권장되지 않는다.</p>
<p>항통풍약: 콜히친</p>	<p>↑ 콜히친</p>	<p>신장에 또는 간장애가 있는 환자에서 이 약은 콜히친과 병용 금기이다.</p>
<p>이 약과 병용투여시 콜히친의 추천 용량: 급성 통풍의 치료: 초회 용량 0.6mg(1정), 1시간 후 0.3mg(1/2정). 3일 이내에 반복투여하지 말 것.</p> <p>급성 통풍의 예방: 본 처방이 0.6mg 1일 2회 투여였다면, 이 용량을 0.3mg 1일 1회로 조정할 것. 본 처방이 0.6mg 1일 1회 투여였다면, 이 용량을</p>		

		0.3mg 2일 1회로 조정할 것.
		가족성 지중해열 (FMF-familial Mediterranean fever)의 치료:
		1일 최고 용량 0.6mg (0.3mg 1일 2회 투여 가능)
항마이코박테리아 제: 리파부틴	아타자나비르: 영향이 알려져 있지 않음 코비시스타트: 영향이 알려져 있지 않음 ↑리파부틴	75% 정도까지 리파부틴의 용량을 감소시키는 것이 바람직하다 (예; 격일로 150mg 또는 주 3회). 호중구 감소증과 포도막염 같은 리파부틴 관련 이상반응 관찰을 강화해야 한다.
베타차단제: (예, 메토프로롤, 카베디올, 티모롤)	↔아타자나비르 ↑베타차단제	CYP2D6로 대사되는 베타차단제를 이 약과 병용투여 하는 경우 임상 관찰을 하는 것이 권장된다.
칼슘 채널 차단제: (예, 암로디핀, 딜티아젬, 벨로디핀, 니페디핀 및 베라파밀)	↑칼슘 채널 차단제	CYP3A로 대사되는 칼슘 채널 차단제를 병용투여 하는 경우 임상 관찰을 하는 것이 권장된다. 심전도 관찰을 하는 것이 권장된다.
코르티코스테로이드 (전신): 텍사메타손 및 다른 코르티코스테로이드	↓아타자나비르 ↓코비시스타트 ↑코르티코스테로이드	텍사메타손이나 CYP3A4를 유도하는 다른 코르티코스테로이드는 이 약의 치료 효과를 감소시켜 아타자나비르에 대한 내성을 발현시킬 수 있다. 대체 코르티코스테로이드가 고려되어야 한다. CYP3A4로 대사되는 코르티코스테로이드와의 병용투여를 장기간 하는 경우, 쿠싱 증후군과 부신 억제 포함하는 전신 코르티코스테로이드 효과가 발생하는 위험이 증가할 수 있다. 치료의 잠재적 이득과 전신 코르티코스테로이드 효과의 위험을 고려해야 한다.
엔도셀린 수용체 길항제: 보센탄	↓아타자나비르 ↓코비시스타트 ↑보센탄	이 약을 투여하는 환자에서 보센탄의 투여 시작: 적어도 10일 이상 이 약을 투여받은 환자들에 대해, 개인별 내약성에 따라 보센탄 62.5mg 1일 1회 나 2일 1회로 투여를 시작한다.

		보센탄 투여 환자에서 이 약의 투여 시작: 이 약 투여 시작 전에 적어도 36시간 보센탄 투여를 중단한다. 이 약 투여 시작 후 적어도 10일 후에 개인별 내약성에 따라 보센탄 62.5mg 1일 1회 나 2일 1회로 투여를 재개한다. 아타자나비르와 리토나비르의 병용에서 이 약으로 변경: 보센탄의 용량을 유지한다.
H2 수용체 길항제 (H2RA): (예, 파모티딘)	↓아타자나비르	치료 경험이 있는 환자들에서 이 약과 테노포비르 디소프록실푸마르산염 및 H2RA를 병용하는 것은 권장되지 않는다. 이 약을 H2RA 와 동시에 또는 최소 10시간 후에 투여한다. H2RA의 용량은 치료 경험이 없는 환자들에서 파모티딘 40mg 1일 2회 용량 또는 치료 경험이 있는 환자들에서 파모티딘 20mg 1일 2회 용량에 상응하는 수준을 넘어서는 안된다.
HMG-CoA 환원효소 억제제: 아토르바스타틴, 로수바스타틴	↑HMG-CoA 환원효소 억제제	이 약과 병용 금기가 아닌 HMG-CoA 환원효소 억제제(아토르바스타틴 또는 로수바스타틴) 사용시, 최소한의 권장 용량에서 시작하고 안전성을 주의깊게 관찰하면서 적정한다. 이 약을 포함한 단백질분해효소 억제제를 아토르바스타틴과 병용할 때 횡문근 용해증을 비롯한 근육질환의 위험성이 증가할 수 있으므로, 주의해서 사용해야 한다.
HMG-CoA 환원효소 억제제: 플루바스타틴, 프라바스타틴	↑HMG-CoA 환원효소 억제제	플루바스타틴과 프라바스타틴에 대한 약물상호작용은 연구되지 않았지만, 노출 증가의 위험이 있으므로 최소한의 권장용량에서 시작하고 안전성을 주의깊게 관찰하면서 적정한다.
호르몬 피임제: (예, 프로게스틴/에스트로겐) 로겐) 면역억제제:	프로게스틴 및 에스트로겐: 있지 않음 ↑면역억제제	경구용 또는 다른 피임제와 이 약의 병용 투여하는 것을 권장할 만한 자료가 없다. 비호르몬 형태의 대체 피임법이 고려되어야 한다.
		이들 면역억제제를 이 약과 병용하는 경우 면역억제

(예, 사이클로스포린, 에버롤리무스, 시롤리무스, 타크롤리무스)		제에 대한 치료농도 관찰이 권장된다.
흡입용 베타 항진제: 살메테롤	↑ 살메테롤	QT연장, 심계항진, 그리고 동성빈맥과 같은 살메테롤과 관련된 심혈관계 부작용의 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 살메테롤과의 병용투여는 권장되지 않는다.
흡입/비강 스테로이드: 부테소니드, 플루티카손 및 다른 흡입성 또는 비강 스테로이드	↑ 코르티코스테로이드	CYP3A4로 대사되는 흡입성 또는 비강 코르티코스테로이드와의 병용투여는 환자에게 있을 치료의 잠재적 이득이 위험을 상회하지 않는 한 권장되지 않는다. 특히 장기간 사용의 경우, 대체 코르티코스테로이드를 고려한다.
마약성 진통제: 오피오이드 의존성 치료: 부프레노르핀, 날록손, 메타돈	부프레노르핀 또는 부프레노르핀/날록손: 영향이 알려져 있지 않음 메타돈: 영향이 알려져 있지 않음	이 약을 투여하는 환자에서 부프레노르핀, 부프레노르핀/날록손 또는 메타돈의 시작: 부프레노르핀, 부프레노르핀/날록손 또는 메타돈의 적절한 효과를 얻기 위해 초회 혹은 유지 용량을 가능한 최소 용량으로부터 사용하여 주의 깊게 적절한다. 프레노르핀, 부프레노르핀/날록손 또는 메타돈을 투여하는 환자에서 이 약의 시작: 부프레노르핀, 부프레노르핀/날록손 또는 메타돈의 용량 조절이 필요할 수 있다. 임상 증후 및 증상을 관찰한다.
펜타닐	↑ 펜타닐	이 약을 펜타닐과 병용투여 하는 경우, 펜타닐의 치료 효과 및 이상반응(치명적인 호흡 억제)의 가능성을 포함한다)을 주의 깊게 관찰하는 것이 권장된다.
트라마돌	↑ 트라마돌	이 약을 트라마돌과 병용투여 하는 경우, 트라마돌의 용량 감소가 필요할 수 있다.
신경 이완제: (예, 페르페나진,	↑ 신경 이완제	이 약과 병용하는 경우, CYP3A 또는 CYP2D6로 대사되는 신경이완의 용량 감소가 필요할 수 있다.

리스페리돈, 치오리다진		
PDE-5 억제제: 실테나필, 타다라필, 바데나필	↑ PDE-5 억제제	이 약과의 병용은 저혈압, 실신, 시력장애, 음경지속 발기증을 포함한 PDE-5 억제제와 연관된 이상 반응을 증가시킬 수 있다.
		폐동맥고혈압(PAH)에 PDE5억제제를 사용: 폐동맥고혈압(PAH)의 치료에 실테나필을 이 약과 병용하는 것은 금기이다. 타다라필: 타다라필을 이 약과 병용하는 경우 다음과 같은 용량 조절이 권장된다. <i>이 약을 투여하는 환자에서 타다라필의 시작:</i> • 적어도 1주일 이상 이 약을 투여받고 있는 환자들은 타다라필 20mg 1일 1회 용량에서 시작한다. 개인별 내약성에 따라 40mg 1일 1회 용량으로 증량한다. <i>타다라필을 사용하고 있는 환자에서 이 약의 시작:</i> • 이 약을 시작할 때에는 타다라필의 사용을 피한다. 이 약의 투여 시작으로부터 적어도 24시간 전에 타다라필 투여를 중단한다. 이 약 투여 시작 후 적어도 1주일 이후에 타다라필 20mg을 1일 1회 투여를 재개한다. 개인적 내약성에 따라 40mg 1일 1회까지 증량한다. <i>아타자나비르와 리토나비르 병용에서 이 약으로 변경:</i> • 타다라필의 용량을 유지한다.
		발기부전증에 PDE-5억제제를 사용: 실테나필: 48시간 마다 감소된 용량인 25mg으로 사용하고 이상반응 관찰을 강화한다. 타다라필: 72시간 마다 감소된 용량인 10mg으로 사용하고 이상반응 관찰을 강화한다. 바데나필: 72시간 마다 감소된 용량인 2.5mg을 초과하지 않는 용량으로 사용하고 이상반응 관찰을 강

	화한다.
프로톤 펌프 억제제 (PPI): (예, 오메프라졸)	↓아타자나비르 치료 경험이 없는 환자에서, 이 약을 PPI 투여 후 적어도 12시간 이후에 투여한다. PPI의 용량은 오메프라졸 20mg에 상당하는 용량을 초과하지 않아야 한다. 치료 경험이 있는 환자에서, 이 약과 PPI의 병용 투여는 권장되지 않는다.
진정제/수면제: 부스피론, 디아제 팜, 졸피뎀 및 비 경구 투여 미다졸 람	↑진정제/수면제 비 경구 투여 미다졸람: 병용 투여는 면밀한 임상 관찰 및 호흡 억제 및/또는 진정 연장에 대한 적절한 의료적 관리가 확보된 상태에서 이루어져야 한다. 특히 미다졸람을 1 회 넘게 투여할 경우, 미다졸람에 대한 용량 감소를 고려해야 한다. 경구 미다졸람 및 트리아졸람과의 병용은 금기이다. CYP3A으로 대사되는 기타 진정제/수면제의 경우, 용량 감소가 필요할 수 있고, 임상 관찰이 권장된다.

4) 이 약의 성분과 상호작용이 관찰되거나 예상되지 않는 약물

알려진 대사 프로파일에 근거하여, 이 약과 아세트아미노펜, 아테놀올, 답손, 플루코나졸, 트리메토프림/설파메톡사졸, 또는 아지스로마이신 간에 임상적으로 유의한 약물상호작용은 예상되지 않는다.

6. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성에 대한 이 약의 적절한 대조 임상 시험은 없다. 동물 생식 시험에서 인체 반응을 항상 예측할 수 있는 것은 아니므로, 이 약은 잠재적 이득이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 임신 중 사용할 수 있다. H2 수용체 길항제 및/또는 테노포비르 디소프록실푸마르산염을 투여하고 있는 치료 경험이 있는 임신한 환자에서 임신 중기 또는 후기에 이 약을 투여해서는 안된다. 임신 중 아타자나비르와 리토나비르의 병용에 대한 임상 시험 자료는 아타자나비르 처방 정보를 참고한다.

위험 요약

아타자나비르와 리토나비르의 병용 투여에 대한 평가는 제한된 수의 임신 및 분만 후 여성에 대해 실시되었다. 입수된 인체 및 동물 자료는 아타자나비르가 배정 발생에 비해 주요

기형의 전체 위험을 증가시키지 않음을 시사한다.

아타자나비르를 뉴클레오사이드 아날로그와 병용 사용한 임신한 여성에게서 때로는 치명적인 젓산혈증 증후군 및 증상이 있는 과젓산혈증의 증례가 발생하였다. 뉴클레오사이드 아날로그는 젓산혈증 증후군의 위험 증가와 관련이 있다.

고빌리루빈혈증이 임신한 여성을 포함하여 아타자나비르를 투여하는 환자들에게서 흔하게 발생한다. 자궁 내 아타자나비르에 노출된 신생아를 포함한 모든 영아들은 생후 수일간 중증의 고빌리루빈혈증의 발현에 대해 모니터링을 받아야 한다.

2) 수유부

미국 질병 통제 및 예방 센터는 HIV에 감염된 산모들이 HIV의 생후 전염의 위험을 피하기 위해 영아에게 수유하지 않도록 권고한다. 아타자나비르 또는 코비시스타트가 인체 유즙에 존재하는지 여부는 알려지지 않았다. 젓먹이 영아에서 HIV 전염 가능성 및 중대한 이상 반응의 가능성이 있으므로, 산모에게 수유를 하지 않도록 지도한다.

3) 소아에 대한 사용

18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이 약은 핵황달의 위험이 있으므로 3개월 미만의 소아에게 사용하지 않는다.

4) 노인에 대한 사용

이 약의 성분을 이용한 임상 시험에서는 65세 이상의 환자가 충분히 포함되지 않아, 이들이 젊은 환자와 다르게 반응하는지 여부를 확인할 수 없다. 일반적으로, 간, 신장, 또는 심장 기능의 감소 및 동반 질병 또는 기타 약물 요법의 빈도가 높다는 점을 반영하여, 노인 환자에 대한 이 약의 투여 및 모니터링에 적절한 주의를 기울여야 한다.

7. 신장에 환자에 대한 투여

이 약은 투석을 받는 말기 신질환 환자이면서, HIV 치료 경험이 있는 환자에게 사용하지 않는다.

크레아티닌 클리어런스가 70 mL/min 미만으로 평가된 환자에게 이 약을 테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용하는 것은 권장되지 않는다. [4.일반적주의 4), 3.이상반응 1) 참고].

8. 간 손상 환자

이 약은 간 손상 환자에게 사용이 권장되지 않는다. [4.일반적주의 5) 참고].

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 치료는 활력 징후 및 심전도 모니터링, 환자의 임상적 상태 관찰을 포함한 일반적인 보조 요법으로 구성되어야 한다.

이 약의 과량 투여에 대한 정해진 해독제는 없다. 아타자나비르는 간에서 광범위하게 대사되고, 아타자나비르 및 코비시스타트는 혈장 단백질 결합율이 높으므로, 이 약이 혈액 투석 또는 복막 투석에 의해 유의하게 제거될 가능성은 희박하다.

아타자나비르: 사람에서 아타자나비르의 급성 과량 투여에 대한 경험은 제한적이다. HIV에 감염된 환자에서 단회 29.2g의 아타자나비르를 과량으로 자가 투여 하였을 때(CYP3A 저해제 없이 투여한 아타자나비르 400mg 권장 용량의 73배) 증상이 없는 2심속차단 및 PR 간격 연장과 관련이 있었다. 이러한 이상반응들은 자발적으로 소실되었다. 높은 아타자나비르 노출을 나타내는 아타자나비르 용량에서, 간접(비결합) 고빌리루빈혈증(관련된 간 기능 검사 변화 없이)으로 인한 황달 또는 PR 간격 연장이 관찰될 수 있다.

10. 기타

(1) 환자에 대한 정보

투약 안내 : 이 약을 매일 음식과 함께 다른 항레트로바이러스 요법과 병용하여 투여하도록 한다. 이 약은 항상 다른 항레트로바이러스 약물과 함께 사용하여야 한다. 전문가와 상의 없이 치료를 중단하지 않도록 한다. 환자는 이 약의 복용을 누락하지 않도록 하고, 만약 이 약을 복용하지 못한 경우, 아래의 지침을 따르도록 한다.

- 이 약의 복용을 누락한 지 12시간이 지나지 않은 경우, 이 약의 누락된 용량을 즉시 복용한다. 이 약의 다음 용량은 보통의 투약 시간에 복용하도록 한다.
- 이 약의 복용을 누락한지 12시간이 지난 경우, 기다렸다가 보통의 투약 시간에 다음 용량을 투여하도록 한다. 이 약의 복용을 누락한 경우, 다음 용량을 두배로 하지 않는다.

환자 또는 보호자는 문의가 있는 경우, 의료전문가 또는 약사에게 문의하도록 한다.

(2) 동물 자료 - 수태능장애

아타자나비르: 동물 생식 연구에서, 인체 임상 용량(1일 300mg의 아타자나비르를 1일 100mg의 리토나비르와 병용)에서 관찰된 진신 약물 노출 수준(AUC)보다 0.7배(토끼) 내지 1.2(랫트)배인 노출 수준에서 동물에게 태어난 차산자의 최기형성의 증거는 없었다. 랫트에 대한 출생전후 발생 시험시, 임상 용량에서의 인체 노출의 1.3배에 해당하는 모체 약물 노출(AUC)에서 랫트 차산자의 체중 감소 또는 체중 증가율 억제를 나타내었다. 그러나 이 노출 수준에서는 모체 독성도 발생하였다.

코비시스타트: 동물에 대한 시험 결과, 최기형성의 증거는 없었고, 생식 기능에 대한 영향도 없었다. 임신 중 코비시스타트를 투여한 랫트 및 토끼에게서 태어난 차산자에서, 발달 평가 변수에 대한 독성학적으로 유의한 영향은 없었다. 랫트와 토끼에서 배태자 최대무독성용량 (NOAELs) 에서의 노출(AUC)은 인체에 대한 1일 권장 용량인 150mg에서의 인체 노출에 비해 각각 1.4배 및 3.3배 더 높았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- 해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중약약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조 제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 의약품(단일제 또는 복합제 -> 새로운 조성(복합제))

- 제28조 1항 회귀의약품

제출자료	자료번호																								비고								
	2								3				4				5				6												
	가				나				가		나		가	나	다	라	마	가		나	다	나	7	8									
구분	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나	다	나	7	8
제출범위	○	※	※	△	○	○	△	△	△	△	○	○	△	△	x	x	○	x	△	△	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○
제출여부	○	x	x	x	○	x	x	x	○	○	x	x	x	x	x	x	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○

면제여부 : - 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조 제2항에 따라 동규정 제4조 제4항의 의약품집에 수제된 품목으로 4, 5의 자료 면제
 - 동 규정 [별표6] 제1조 제2항 가목(회귀약품)에 따라 가교자료 제출 면제
 - 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 1항 2호 나목에 따라 2의 자료 면제(회귀의약품)

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법에 기재된 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

· 신청품목은 다른 항레트로바이러스제와 병용하여 성인의 HIV-1 감염치료를 적응증으로 하며, 기허가성분인 아타자나비르와 코비시스타트를 함유한 고정용량복합제이다. 의약품정책과-107 (2015.06.10.)에 따라 회귀의약품으로 검토되었다.

- 동 규정 별표 6 외국 임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 제1조 제2항 가목(회귀의약품)에 따라 가교자료 제출 면제
- 동 규정 제28조 제2항 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수제된 품목의 경우 제5조 제1항 제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음. 미국의약품집 및 영국의약품집에 수제되어 있음.
- 기전: 항 HIV-1 기전 중 protease inhibitor인 atazanavir와 boosting agent로 cobisistat가 복합제로 구성되어 있음.
- 안전성 및 유효성 요약
 - study 105(phase II)의 경우 에보타즈정 군과 ATV+rtv 군 비교시 비열등성 입증 (유효성은 84% vs 86%으로 비열등이고, 이상사례 발현율은 86% vs 83%으로 에보타즈정 군이 다소 높음).
 - study 114(phase III)의 경우 에보타즈정 군과 ATV+rtv 군 비교시 비열등성 입증 (유효성은 85% vs 87%으로 비열등이고, 이상사례 발현율은 92% vs 93%으로 두 군이 비슷함).
 - 두통, 설사, 발진이 가장 많이 발현된 이상사례였음.
 - 복약순응도 항상 기대

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 에보타즈정(Evotaz)
- 성분명: 아타자나비르(atazanavir)+코비시스타트(cobicistat)
- 기전: protease inhibitor + CYP3A4 inhibitor(boosting agent)
- 신청 적응증: 다른 항레트로바이러스제와 병용하여 성인의 HIV-1 감염치료

1.2. 기원 및 개발경위

- 아타자나비르/코비시스타트의 복합제인 ‘에보타즈정’은 아타자나비르 및 코비시스타트의 즉시 방출형 (immediate release) Fixed-dose combination(FDC) 정제이며, 제안된 적응증은 “다른 항레트로바이러스제와 병용하여 성인의 HIV 감염의 치료”이다. 에보타즈정은 타원형 이중층 필름 코팅 정제로서 300 mg 아타자나비르 (성인에 대해 승인된 용량) 유리 염기 및 150 mg 코비시스타트를 함유하며 경구 투여한다.
- 지속적인 약물 복용이 필요한 HIV 치료영역에 있어서 복약 순응도는 성공적인 치료를 위하여 중요한 요소이다. 또한 HIV 치료목표인 HIV RNA를 지속적으로 검출한계 미만으로 유지하기 위하여 여러 항 바이러스제에 대한 복합 처방이 치료의 근간으로 인정되면서, 작용기전이 다른 약제의 복합투여는 바이러스 내성 감소와 함께 치료효과를 증진하여 AIDS/HIV를

한 때 치명적인 질환에서 꾸준히 관리가 필요한 만성 질환으로 전환하였다. 복합 투여요법에 대한 높은 수준의 투여 준수(adherence)는 바이러스 저항성이 생기는 것을 방지하고, 지속적인 효과를 유지하기 위하여 치료 전주기에 있어서 요구된다. 복합제는 투여약제수의 감소 및 복용의 단순화, 약제 보관의 편의성 등을 제공하여 약물의 복용 순응도 및 병용요법의 준수를 향상시키며, 이에 아타자나비르/코비시스타트의 복합제 ‘에보타즈정’을 개발하게 되었다.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

- 기준 및 시험방법: 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령 제1089호, 2014.08.21.) 제4조 제2호 나목에 따라 기시 면제

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청 저장방법 및 사용(유효)기간: 기밀용기, 30℃ 이하에서 보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE bottle	18개월, 적합
가속시험	40℃/75% RH		6개월, 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 검토의견

「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 장기보존시험에서 변화·변동 없이 품질이 유지되므로 외삽하여 신청한 사용기간은 인정되는 것으로 사료됨.

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 동 규정 제28조 제2항 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조 제1항 제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음. 미국의약품집 및 영국의약품집에 수재되어 있음.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 자료제출증명서(TOC) 제출: 미국 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 1상 2편, 2상 1편, 3상 1편
- 동 규정 별표 6 외국 임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 제1조 제2항 가목(회귀의약품)에 따라 가교자료 제출 면제

6.3. 생물약제학시험

6.4. 임상약리시험

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여용량	평가항목
[AI424511] 건강한 대상자에서 아타자나비르를 코비시스타트와 고정 용량 복합제로 병용 투여하였을 때 생물학적 동등성을 가변용 식사후 각각의 약제를 투여한 것과 비교, 아타자나비르의 상대적인 생물학적 이용도를 코비시스타트와 고정 용량 복합제로 병용 투여하였을 때 공복 상태에서 각각의 약제를 투여한 것과 비교 및 아타자나비르의 고정 용량 복합제의 생물학적 이용도에 음식이 미치는 영향에 대한 무작위 배정, 5-기간, 크로스오버 시험			
1상	건강한 사람	ATV 300mg+cobi 150mg+저지방식이 vs ATV/COBI FDC+저지방식이	1차 목적: 가변용 식사 중에 ATV+COBI와 ATV/cobi FDC의 생동입증 2차 목적: -공복 상태에서 ATV와 ATV/cobi FDC의 상대적 BA평가 -공복 또는 가변용 식사 중에 COBI와 ATV/cobi FDC의 상대적 BA 평가 -가변용 식사와 고지방식이가 PK에 미치는 영향 평가 -안전성 및 내약성
[GS-US-216-0105] HIV-1에 감염된 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인을 대상으로 emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate와 병용한 Ritonavir-boosted Atazanavir와 비교한 GS-9350-boosted Atazanavir의 안전성 및 유효성을 평가한 제 2상, 무작위 배정, 이중 눈가림 시험			
2상	HIV-1에 감염된 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인	ATV 300mg+cobi 150mg+TVD vs ATV 300mg+rtv 100mg+TVD 60주 투여	1차 유효성 평가항목 - 24주째 HIV-1 RNA<50 copies/mL 도달 비율 2차 유효성 평가항목 -48주째 HIV-1 RNA<50 copies/mL 도달 비율 -48주 동안 안전성 및 내약성
[GS-US-216-0114] HIV-1에 감염된 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인을 대상으로 Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate와 병용한 Ritonavir-boosted Atazanavir와 비교한 GS-9350-boosted Atazanavir의 안전성 및 유효성을 평가한 제 3상, 무작위 배정, 이중 눈가림 시험			
3상	HIV-1에 감염된 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인	ATV 300mg+cobi 150mg+TVD vs ATV 300mg+rtv 100mg+TVD 96주 투여	1차 유효성 평가항목 - 48주째 HIV-1 RNA<50 copies/mL 도달 비율 2차 유효성 평가항목

단계	대상환자	투여용량	평가항목
			-96주 동안 안전성 및 내약성

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

6.5.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- study 105(phase II)의 경우 에보타즈정 군과 ATV+rtv 군 비교시 비열등성 입증
(유효성은 84% vs 86%으로 비열등이고, 이상사례 발현율은 86% vs 83%으로 에보타즈정 군이 더 높음).
- study 114(phase III)의 경우 에보타즈정 군과 ATV+rtv 군 비교시 비열등성 입증
(유효성은 85% vs 87%으로 비열등이고, 이상사례 발현율은 92% vs 93%으로 두 군이 비슷함).
- 두통, 설사, 발진이 가장 많이 발현된 이상사례였음.
- 복약순응도 향상 기대